



**Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets**

⑪ Veröffentlichungsnummer: 0 343 429
A1

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

② Anmeldenummer: 89108369-3

⑤ Int. Cl.4 C07D 401/04 , C07D 413/04
C07D 417/04 , A61K 31/44

Anmeldetag: 10.05.89

Priorität: 16.06.88 DE 3816629

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.11.89 Patentblatt B9/48

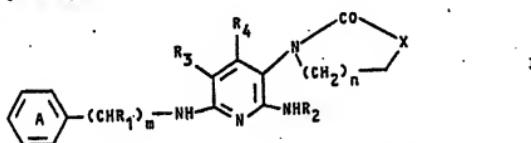
④ Benannte Vertragsstaaten:

⑦ Anmelder: ASTA Pharma Aktiengesellschaft
Weismüllerstrasse 45
D-6000 Frankfurt am Main 1 (DE)

② Erfinder: Engel, Jürgen, Dr.
Erlenweg 3
D-8755 Alzenau (DE)
Erfinder: Emig, Peter, Dr.
Taunusstrasse 8
D-6349 Niederdorfelden (DE)
Erfinder: Nickel, Bernd, Dr.
Alleestrasse 35
D-6109 Mühlthal 6 (DE)
Erfinder: Szelenyi, Istvan, Dr.
Händelstraße 32
D-8501 Schwabing (DE)

5) Substituierte 3-(N-Heterocycli)-2,6-diaminopyridine und -N-oxide, ihre Herstellung und Verwendung als Arzneimittel.

Verbindungen der allgemeinen Formel

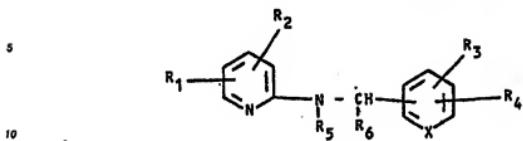


EP 0 343 429 A1

worin die Reste R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten, die Reste R₃ und R₄ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxyl, C₁-C₆-Alkanoyl, Halogen oder C₂-C₆-Alkanoyl bedeuten, X Sauerstoff, Schwefel oder die Gruppe -NR₅ C₁-C₆-Alkanoyloxy, Halogen oder C₂-C₆-Alkanoyl bedeutet, Y Sauerstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Benzoyl ist, m und n jeweils die Zahlen 1, 2, oder 3 annehmen können und der Phenylrest A unsubstituiert ist oder durch Halogen, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, Trifluoromethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxyl, C₁-C₆-Alkoxyl, C₂-C₆-Alkanoyloxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, DI-C₁-C₆-Alkylamino, C₂-C₆-Alkanoylamino, CN, Carboxyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl, Phenyl, C₁-C₆-Alkylphenyl oder Trifluoromethylphenyl substituiert ist, deren Pyridin-N-oxide und deren physiologisch verträglichen Salze Verbindungen zu deren Herstellung und Arzneimittel, die solche Verbindungen als Wirkstoffe enthalten.

Substituierte 3-(N-Heterocycl)-2,6-diaminopyridine und -N-oxide, Ihre Herstellung und Verwendung als Arzneimittel

Durch die belgischen Patente 696 384 und 784 382 sind Verbindungen der folgenden Formel bekannt:



In dieser Formel bedeuten einer oder mehrere der Reste R₁ bis R₄ Aminogruppen, die acyliert oder durch niedrigmolekulare Reste acyliert sein können, wobei diejenigen der Reste R₁ bis R₄, die keine Aminogruppen darstellen, Wasserstoff- oder Halogenatome, niedrigmolekulare Alkyl-, Trifluormethyl-, Cyan-, Rhodan-, Mercapto-, niedrigmolekulare Alkythio-, Acetylthio-, Hydroxy-, Methylendioxy-, niedrigmolekulare Alkoxy-, Acetoxy-, Nitro-, Carboxy-, Carbalkoxy- oder Carbamoylgruppen bedeuten, R₅ ein Wasserstoffatom oder einen Acyrest, R₆ ein Wasserstoffatom, eine niedrigmolekulare Alkyl- oder eine Aralkylgruppe und X ein Stickstoffatom oder die CH-Gruppe darstellt und wobei das Acyrest sich von der Kohlenäure, dem Kohlensäurealdehymorpholid, von Kohlensäuremonoestern, von vorzugsweise substituierten Benzoesäuren und Pyridincarbonsäuren oder von gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch einen Morphinorest substituierten niedrigmolekularen aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren ableiten.
 Für diese Verbindungen wird eine antiphlogistische und analgetische Wirksamkeit angegeben, wobei es sich bei der analgetischen Wirkung um eine spezifisch zentralanalgetische Wirkung handelt, das heißt eine Wirkung auf die zentralen Nervenzentren unabhängig von den Nervenzentren des Gehirns.

Die Erfindung betrifft neue Triamino-Pyridine mit einem heterocyclischen Rest in 3-Stellung gemäß der Formel I. Diese Verbindungen haben verbesserte Eigenschaften.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind pharmakologisch wirksam. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine ausgedehnte antikatarrhalische und antiasthmatische Wirkung.

39 dungen besteht eine ausgiebige Erkrankungsliste und eine Vielzahl von Nebenwirkungen. Von besonderem Vorteil ist dabei die hohe therapeutische Breite, wobei insbesondere Nebenwirkungen (wie zum Beispiel Sedierung, Ataxie, alkoholverstärkende Wirkung) in den antikonvulsiv-, antiepileptisch- und peripherisch analgetisch wirksamen Dosen äußerst gering sind.

Einige Verbindungen besitzen darüber hinaus noch eine spezifische peripher analgetische Wirkung (Wirkung auf das peripheres Nervensystem) sowie eine antiphlogistische Wirkung.

Der Erfindung liegt also die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit günstigen pharmakologischen Eigenschaften zu Verfügung zu stellen, die beispielsweise als antikonvulsiv wirkende Arzneimittel verwertbar sind.

Die folgenden Erläuterungen stellen bevorzugte Aufführungen dar:
 Die in der Formel I vorkommenden Alkylgruppen, Alkoxygruppen oder Alkenoylgruppen können gerade
 40 oder verzweigt sein. Dasselbe gilt auch für Alkyl- und Alkanoylgruppen, falls diese Bestandteil anderer
 zusammengesetzter Gruppen sind (zum Beispiel in Form einer Monoalkyl- oder Dialkylamino Gruppe,
 Alkanoylamino Gruppe, Alkanoyloxy Gruppe, Alkoxy carbonyl Gruppe und ähnlichen Gruppen). Bei den Halo-
 genatomen handelt es sich um Chlor, Brom oder Fluor, insbesondere Chlor und Fluor. Die Alkyl- und
 45 Alkoxygruppen als solche oder als Bestandteil von anderen zusammengesetzten Gruppen bestehen
 insbesondere aus 1-4 C-Atomen, vorzugsweise 1 oder 2 C-Atomen. Alkanoylgruppen, Alkanoyloxygruppen
 oder Alkanoylamino Gruppen bestehen insbesondere aus 2-4, vorzugsweise 2-3 C-Atomen.

Die C₆C₆-Cycloalkylgruppe besteht insbesondere aus 6 bis 8 C-Atomen.
X bedeutet vorzugsweise Sauerstoff oder die Gruppe -NF₂.
Besonders günstige Eigenschaften weisen solche Verbindungen der Formel I auf, worin X Sauerstoff, die Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ Wasserstoff und in der Zahl 1 ist, n 1 oder 2 ist und der Phenylring A vorzugsweise einer der angegebenen Substituenten enthält, wobei ein solcher Substituent vorzugsweise ein Halogenatom (beispielsweise Fluor, Chlor) oder die Trifluormethylgruppe ist. Falls der Phenylring A einen Substituenten enthält, befindet sich dieser vorzugsweise in 4-Stellung, Substitution in 2- und/oder 3-Stellung

Ist jedoch ebenfalls möglich. Der Phenylring A kann aber auch 2, 3, 4 oder 5 der angegebenen Substituenten enthalten, wobei diese gleich oder verschieden sein können.

Falls das Phenylring A durch einen Trifluoromethylphenylrest substituiert ist, handelt es sich insbesondere um den 4-Trifluoromethyl-phenylrest. Das gleiche gilt für den Fall, daß der Phenylring A durch einen C₁-C₆-Alkylphenylrest substituiert ist. Der C₁-C₆-Alkylrest ist hier vorzugsweise Methyl oder Ethyl.

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I aus Verbindungen der Formel II wird in einem Lösungs- oder Dispergiermittel oder auch ohne Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 und 220° C durchgeführt. Falls ein Lösungs- oder Dispergiermittel verwendet wird, kommt vorzugsweise ein Temperaturbereich zwischen 0 und 100° C, insbesondere 5 und 80° C oder auch 10 und 50° C in Frage. Ohne Lösungsmittel erfolgt die Reaktion in der Schmelze beispielsweise zwischen 150 und 220° C, vorzugsweise 160 - 190° C.

Falls n = 2 ist, wird das Verfahren im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 20 und 70° C, vorzugsweise 40 - 50° C, falls n = 1 ist, im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 10 und 40, vorzugsweise 10 - 30, insbesondere 20 - 25° C durchgeführt.

Bei der vereinerten Hydroxygruppe (Bedeutung von Y) handelt es sich um reaktionsfähige Ester. Ein reaktionsfähiger Ester ist dabei derjenige einer starken organischen oder anorganischen Säure, wie vor allem einer Halogenwasserstoffsaure, zum Beispiel der Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsaure, oder einer Sulfinsäure, wie einer Aryl- oder C₁-C₆-Alkylsulfinsäure, zum Beispiel von niedrigen Alkybenzolsulfinsäuren (p-Toluolsulfinsäure). Insbesondere ist Y Halogen (Cl, Br, J).

Als Lösungs- beziehungsweise Dispergiermittel kommen zum Beispiel in Frage: niedrige aliphatische Alkohole (1-6 C-Atome wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol), niedrige aliphatische Ether (Diethylether, Diisopropylether), aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Xylo), cyclische Ether (Dioxan, Tetrahydrofuran), Ester von niedrigen aliphatischen Carbonsäuren mit niedrigen aliphatischen Alkoholen, Amide und N-alkyl-substituierte Amide von aliphatischen C₁-C₆-Carbonsäuren (Dimethylformamid, Dimethylacetamid), C₁-C₆-Dialkylsulfone (Dimethylsulfon, Tetramethylmethane-Dimethylsulfone) sowie weitere spröde Mittel wie N-Methylpyrrolidon, Tetramethylhamstoff, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril.

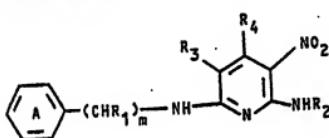
Die einzelnen Alkyreste der oben angegebenen Lösungsmittel enthalten beispielsweise 1-6, insbesondere 1-4 Kohlenstoffatome.

Das Verfahren wird gegebenenfalls in Gegenwart von Kondensationsmitteln durchgeführt. Als derartige Kondensationsmittel kommen zum Beispiel in Frage: anorganische Kondensationsmittel wie Ammoniak, Alkal- oder Erdalkalihydroxide (NaOH, KOH), Alkalihydride, Alkaliamide, Alkal- oder Erdalkalikarbonate oder organische Basen wie Pyridin, tertiäre Amine, Piperidin, Alkalialkoholate, Alkalacetate oder auch Triethylphosphat. Bei den Alkalimitteln handelt es sich insbesondere um Natrium oder Kalium. Es kann auch unter Phasen-Transfer-Bedingungen (das heißt unter Zusatz eines oder mehrerer langketiger Amine wie einem Benzyltributylammonium-halogend, einem Tetraethyl-ammonium-halogend oder Benzyl-trifenyphosphoniumchlorid) gearbeitet werden.

Es kann auch eine Ausgangskomponente der Formel II verwendet werden, die anstelle des Restes R₂ eine übliche Amino-Schutzgruppe enthält, welche nach Beendigung der Reaktion leicht solvolytisch oder hydrierend abspaltbar ist. Vorzugsweise wird die Ausgangsstoff II in Form ihres Salzes mit einer anorganischen Säure (zum Beispiel als Hydrochlorid) eingesetzt.

Ausgangsstoffe der Formel II können beispielsweise wie folgt erhalten werden:
In Verbindungen der Formel

46



III

50 55 die bekannt sind beziehungsweise in analoger Weise wie die entsprechenden bekannten Verbindungen erhalten werden können (siehe belgische Patente 698 384, 764 382, 736 139; DOS 33 37 593), wird die Nitrogruppe in der 3-Stellung in hierfür bekannter Weise reduziert (zum Beispiel wie in den zuvor angegebenen Druckschriften für die Reduktion der 3-ständigen Nitrogruppe eines Pyridinringes angegeben

ist) und die so erhaltenen Verbindung III mit der 3-ständigen Aminogruppe zum Beispiel mit einer Verbindung der Formel



oder der Formel $\text{Hal}^1 - \text{CO} - \text{X}(\text{CH}_2)_n - \text{OH} \quad \text{V}$

worin X und n die angegebenen Bedeutungen haben und Hal^1 und Hg^2 gleich oder verschieden sind und Chlor, Brom oder Jod bedeuten, in hierfür üblicher Weise umsetzt.

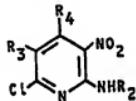
Anstelle der Verbindungen IV und V können auch entsprechende äquivalente Verbindungen verwendet werden, die geeignet sind ein Wasserstoffatom der durch die Reduktion erhaltenen 3-ständigen Aminogruppe durch die Acylgruppe $\text{-CO-X}(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$ zu ersetzen. Zweckmäßig erfolgt die Acylierung der 3-ständigen Aminogruppe sofort am Anschluß an die Reduktion der Nitrogruppe in der hier vorliegenden Reaktionsschaltung. Diese Umsetzung kann zum Beispiel bei Temperaturen zwischen - 10 und 100° C vorzugsweise O und 60° C erfolgen.

Als Suspensions- oder Lösungsmittel kommen für diese Umsetzung zum Beispiel in Frage: Gesättigte alicyclische und cyclische Ether (Dioxan, Tetrahydrofuran), niedere Dialkylether wie Diethylether, Dimethylpropylether, niedere Alkanole wie Ethanol, Isopropanol, Butanol, niedere aliphatische Ketone (Aceton, Methylheptylketon), niedre aliphatische Kohlenwasserstoffe oder Halogenkohlenwasserstoffe (Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorathan), aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Xylol), niedre Dialkylamide von niederen gesättigten aliphatischen Carbonsäuren (Dimethylformamid, Dimethylacetamid), Tetramethylaminostoff, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid beziehungsweise Mischungen dieser Mittel.

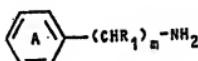
Im allgemeinen werden die Reaktionskomponenten in molaren Mengen umgesetzt. Gegebenenfalls kann es jedoch zweckmäßig sein, eine Reaktionskomponente in leichtem Überschuß einzusetzen. Gegebenenfalls kann die Umsetzung auch in Gegenwart von basischen beziehungsweise säurebindenden Mitteln, wie Alkalikarbonaten (Pottasche, Soda), Alkalihydrogencarbonaten, Alkalicarbonaten, Alkalihydroxyden, tertiären Aminen (beispielsweise Triethylamin) oder basischen Ionen austauschern durchgeführt werden.

Letzteres gilt insbesondere, wenn Halogenaminoensäureester-Derivate eingesetzt werden. Das Verfahren kann jedoch auch ohne basisches Kondensationsmittel beziehungsweise Säurefänger durchgeführt werden, indem die Verbindung II als Säurefänger dient und somit das HCl-Salz der gewünschten Verbindung entsteht.

Falls die Ausgangsstoffe der Formel III nicht bekannt sind, können solche Ausgangsstoffe beispielsweise durch Umsetzung von 3-Nitropyridinen der Formel

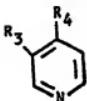


mit Aminen der Formel



mit oder ohne Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 bis 200° C gegebenenfalls in Gegenwart eines zusätzlichen Salzsäureakzeptors analog der in den belgischen Patentschriften 698 384, 764 382 oder 738 139 beschriebenen Weise oder gemäß der deutschen Patentschrift 1 785 797 erhalten werden. Die zuvor erwähnten 3-Nitropyridine können zum Beispiel aus den entsprechenden 2,6-Dichlor-pyridinen (mit den Resten R₃ und R₄) durch hierfür übliche Nitrierung und anschließender Aminolyse mit Aminen R₂-NH₂ (Ersatz des Cl in 2-Stellung) erhalten werden.

Die eingesetzten 2,6-Dichlorpyridine können beispielsweise durch Behandeln von Pyridinen der Formel



mit Chlorierungsmitteln (Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphoroxytichlorid, Phosphor-pentachlorid, HCl) In der üblichen Weise erhalten werden. Vorhandene freie Hydroxylgruppen werden hierbei gegebenenfalls durch übliche Schutzgruppen geschützt, die gegebenenfalls nach der Chlorierung abgespalten werden.

abgespalten werden.

Ausgangsverbindungen der Formel II, worin Y die veresterte Hydroxygruppe ist, können auch aus solchen Ausgangsstoffen der Formel II erhalten werden, worin Y eine Hydroxygruppe ist durch Umsetzung mit Thionylhalogeniden (Chlortiden, Bromiden, Jodiden) oder Äquivalenten Mitteln in Halogenkohlenwasserstoffen (Chloroform) oder aromatischen Kohlenwasserstoffen (Benzol) oder in Pyridin bei Temperaturen zwischen 20 und 150 °C (vorzugsweise Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels). Ausgangsstoff der Formel II, worin Y eine Hydroxygruppe ist, die durch eine andere Säure wie Halogenwasserstoff verestert ist (wo Y also zum Beispiel eine Alkylsulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe ist), können auch zum Beispiel aus den entsprechenden Hydroxyverbindungen ($\text{Y} = \text{OH}$) durch Umsetzung mit $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ -Alkyl-sulfonsäurechloriden oder den entsprechenden Arylsulfonsäure chloriden in hierfür üblichen Inerten Lösungsmitteln (Benzol, Toluol, Xylo, Chloroform, Methylchlorid, Dioxan) bei Temperaturen zwischen 20 - 150 °C erhalten werden. Zweckmäßig wird hierbei in Gegenwart einer säurebindenden Substanz (zum Beispiel tertiäre Amine wie Triethylamin) gearbeitet.

Falls R₂ Wasserstoff ist, kann die Aminogruppe durch eine leicht abspaltbare Schutzgruppe geschützt werden; dasselbe gilt analog für weitere gegebenenfalls vorhandene Aminogruppen und/oder Hydroxygruppen.

Verfahrensprodukte der Formel I, die freie Hydroxygruppen, Aminogruppen enthalten oder wo X die Gruppe -NR₂ mit R₁ = Wasserstoff ist, können an diesen Gruppen acyliert werden. Dabei handelt es sich um die Einführung von C₂-C₆-Alkanoylgruppen, C₁-C₆-Alkoxycarbonylgruppen oder auch um Einführung einer Benzoylgruppe (falls X beispielsweise die Gruppe -NR₂ darstellt und R₁ Benzyl ist). Diese Acylierung kann in inerten Lösungs- beziehungsweise Suspensionsmitteln bei Temperaturen zwischen 0 bis 200 °C, vorzugsweise 20 bis 150 °C, erfolgen. Als Lösungs- oder Dispergiermittel kommen beispielsweise in Betracht: aromatische Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Benzol, Toluol, Xylo; aliphatische Ketone wie zum Beispiel Aceton, Methylketone; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Chloroform, Tetrachlorokohlenstoff, Chlorbenzol, Methylchlorid; aliphatische Ether wie zum Beispiel Butylether; cyclische Ether wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan; Sulfoxyde wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid; tertiäre Säureamide wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Hexamethylphosphorsäureamid; aliphatische Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Amylalkohol, tert.-Butanol, cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan und ähnliche. Auch wässrige Mischungen der genannten Lösungsmittel können gegebenenfalls verwendet werden. Häufig arbeitet man bei der Rückflüsse-temperatur der verwendeten Lösungs- beziehungsweise Dispergiermittel.

Als Acrylierungsmittel kommen in Betracht: Ketene sowie Säurehalogenide (Chloride, Bromide, Jodide), Säureanhydride oder Säureester aliphatischer Carbonsäuren mit 2-6 C-Atomen, beziehungsweise $\text{C}_1\text{-Cs}$ -Säureanhydride (Chloride, Bromide).

Als Lösungs- beziehungsweise Suspensionsmittel kommen hierfür beispielsweise in Betracht: Wasser, niedere aliphatische Alkohole, cyclische Äther wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, aliphatische Äther, Dimethylsulfoxid und so weiter sowie Mischungen dieser Mittel.

thyformimid und so weiter sowie Mischungen dieser Mutter. Gegebenenfalls erfolgt Zusatz von störenden Mitteln wie Alkalicarbonaten, Alkalihydroxyden, 50 Alkaliäthoxalaten oder eines tertiären Amins, zum Beispiel Triethylamin oder Pyridin. Pyridin kann gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden. Bei den oben genannten Estern handelt es sich insbesondere um solche der oben genannten Carbonsäuren mit niederen aliphatischen Alkoholen. Bei der Acylierung kann man auch so vorgehen, daß man erst von der umzusetzenden Verbindung eine Alkalivерbindung herstellt, indem man sie in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Dimethylformamid, Benzol oder Toluol 55 mit einem Alkalimetall, Alkalihydriden oder Alkaliamiden (insbesondere Natrium oder Natriumverbindungen) bei Temperaturen zwischen 0 und 150° C umsetzt und dann das acylierende Agens zufügt. Anstelle der angeführten Acylierungsmethoden können auch andere in der Chemie gebräuchliche chemisch-60 äquivalente Mittel verwendet werden (siehe zum Beispiel auch L.F. und Mary Fieser "Reagents for Organic

Syntheses", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1967, Vol. 1, Seiten 1303-4 und Vol. 2, Seite 471).

Diese Acylgruppen in den Verbindungen der Formel I können solvolytisch wieder abgespalten werden. Diese solvolytische Abspaltung erfolgt beispielsweise durch Verseifung mit verdünnten Säuren oder mittels basischer Substanzen (Pottasche, Soda, wässrige Alkalilösungen, alkoholische Alkalilösungen, NH₃) bei Temperaturen zwischen 10 und 150° C, insbesondere 20-100° C.

Als Lösungs- beziehungsweise Suspensionsmittel kommen hierfür beispielsweise in Betracht: Wasser, niedere aliphatische Alkohole, cyclische Äther wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, aliphatische Äther, Dimethylformamid und so weiter sowie Mischungen dieser Mittel.

Die Oberführung von Verbindungen der Formel I in die Pyridin-N-oxide kann beispielsweise in Lösungsmitteln wie niederen Alkanolen (Methanol, Ethanol), Chloroform oder anderen Chlorkettenwasserstoffen, Benzol, Toluol, Aceton, verdünnter Essigsäure, Essigsäureäthylester oder niederen aliphatischen Säureanhydriden (zum Beispiel Acetanhydrid) mit Wasserstoffperoxid, einer üblichen aliphatischen oder aromatischen Persäure (Peressigsäure, Persulfinsäure, m-Chlorbenzopersäure) oder anderen Monosubstitutionsprodukten des Wasserstoffperoxids wie Alkaliperoxyden oder Alkylierperoxyden (zum Beispiel tert-Butylperoxid) bei Temperaturen zwischen 0 und 150° C, vorzugsweise 0 bis 100° C, durchgeführt werden.

Die rein erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I liegen als Basen vor und können gegebenenfalls durch Umsetzung mit Säuren in therapeutisch verwandbare Salze überführt werden.

Als solche Säuren seien beispielsweise genannt: Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure, organische Mono-, Di- oder Tricarbonsäuren der aliphatischen, 20 alicyclischen, aromatischen oder heterocyclischen Reihe sowie Sulfonsäuren. Beispiele hierfür sind: Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernsteins-, Glykols-, Milchs-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbins-, Maleins-, Fumar-, Hydroxymaleins-, Glucon- oder Brenztraubensäure; Phenylsälg-, Benzene-, p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfon-, Ethansulfon-, Hydroxyethansulfon-, Ethylsulfonsäure; Halogenbenzolsulfon-, Tolulsulfon-, Naphthalinsulfonsäure oder 25 Sulfaniläure oder auch 8-Chlor-theophyllin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen zum Beispiel im Maximalen Elektroschock-Test eine gute antiepileptische Wirkung.

Beispielsweise wird bei obengenannter Versuchsmethode bei einer Dosis von 56 mg/Körpergewicht Maus eine antiepileptische Wirkung bei 50 % der Tiere erhalten.

30 Die niedrigste, bereits wirksame Dosis in dem oben angegebenen Tierversuch ist beispielsweise 20 mg/kg oral

5 mg/kg Intravenös

Als allgemeiner Dosierungsbereich für die Wirkung (Tierversuch wie oben) kommt beispielsweise in Frage: 20 - 100 mg/kg oral, insbesondere 40 - 80 mg/kg Maus

35 5 - 25 mg/kg Intravenös, insbesondere

10 - 20 mg/kg Maus

Die Wirkungsrichtung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist mit der Wirkung des bekannten Arzneimittelwirkstoffs Phenytin beziehungsweise Carbamazepin vergleichbar. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen hingegen zum Beispiel eine größere therapeutische Breite.

40 Indikationen für die die erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht kommen können: Epilepsie

Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten im allgemeinen zwischen 20 bis 200 vorzugsweise 50 bis 100 mg der erfindungsgemäßen aktiven Komponente(n).

Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Salben, Gelees, Cremes, Puder, Stäubepulver, Aerosolen oder in flüssiger Form erfolgen. Als flüssige

45 Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder alkoholische beziehungsweise wässrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind Tabletten, die zwischen 50 und 100 mg oder Lösungen, die zwischen 1,5 bis 5 Gewichtsprozent an aktiver Substanz enthalten.

Die Einzeldosis der erfindungsgemäßen aktiven Komponenten kann beispielsweise liegen

50 a) bei oraler Arzneiformen zwischen 20 und 400 mg, vorzugsweise 100 mg

b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel Intravenös, intramuskulär) zwischen 5 und 40 mg, vorzugsweise 20 mg

c) bei Arzneiformen zur rektalen Applikation zwischen 20 und 400 mg, vorzugsweise 100 mg

-Diese Dosen sind jeweils bezogen auf die freie Base-

55 Beispielsweise können 3 mal täglich 1 bis 2 Tabletten mit einem Gehalt von 50 bis 100 mg wirksamer Substanz oder zum Beispiel bei intravenöser Injektion 1 bis 2 mal täglich eine Ampulle von 2 bis 5 ml Inhalt mit 10 bis 20 mg Substanz empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise 150; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll nicht über 600 liegen.

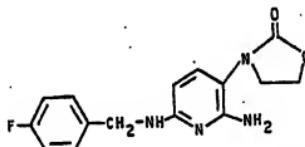
Für die Behandlung von Hunden und Katzen liegt die orale Einzeldosis im allgemeinen zwischen ungefähr 10 und 20 mg/kg Körpergewicht; die parenterale Dosis ungefähr zwischen 2 und 10 mg/kg Körpergewicht.

- Die akute Tödlichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen an der Maus (ausgedrückt durch die LD 50 5 mg/kg; Methode nach Miller und Tainter Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 57 (1944) 281) liegt beispielsweise bei oraler Applikation zwischen 1000 und 1500 mg/kg (beziehungswise oberhalb 1200 mg/kg). Die Arzneimittel können in der Humanmedizin, der Veterinärmedizin sowie in der Landwirtschaft allein oder im Gemisch mit anderen pharmakologisch aktiven Stoffen verwendet werden.

10 Beispiel 1 :

2-Amino-3-(oxazolidin-2-on-3-yl)-6-(4-fluorbenzylamino)-pyridin

15



20

25

Eine Suspension von 50 g (0,12 Mol) 2-Amino-3-[(2-bromethoxy)-carbonylamino]-6-(4-fluorbenzylamino)-pyridin-Hydrochlorid in 200 ml Methanol wird zu 250 ml 10 %igem ethanolischem Ammoniak gegeben und die Mischung 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon gerührt (Herbel werden nach Ablauf von 12 Stunden nochmals 100 ml 10 %iges ethanolisches Ammoniak zugesetzt). Die entstandene kristalline Verbindung wird abgesaugt, mit eisgekühltem Isopropanol gewaschen und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

30

F.: 176 °C
Ausbeute: 21,8 g

35 Die Herstellung der Verbindung kann auch wie folgt durchgeführt werden:
Zu der Suspension von 50 g 2-Amino-3-[(2-bromethoxy)-carbonylamino]-6-(4-fluorbenzylamino)-pyridin-Hydrochlorid in 200 ml Methanol wird 2n Natronlauge bis pH 10,5 zugegeben und nach ca. 30 Minuten durch erneute Zugabe von 2n Natronlauge der pH wiederum auf pH 10,5 eingestellt.

40 Zur Bildung des Hydrochlorids werden 21,6 g 2-Amino-3-(oxazolidin-2-on-3-yl)-6-(4-fluorbenzylamino)-pyridin unter Argon-Atmosphäre in kaltem Aceton gelöst und mit 5,5 N Isopropanolischer Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Nach circa 15 Minuten fällt das kristalline 2-Amino-3-(oxazolidin-2-on-3-yl)-6-(4-fluorbenzylamino)-pyridin-Hydrochlorid aus. Man saugt ab, wäscht mit eisgekühltem Aceton nach und trocknet im Vakuum bei Raumtemperatur.

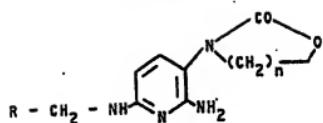
45

F.: 220 °C
Ausbeute: 23,4 g (97% der Theorie)

50 Die verwendete Ausgangssubstanz wird beispielsweise wie folgt hergestellt:
20 g 2-Amino-3-nitro-6-(4-fluorbenzylamino)-pyridin werden mit 15,8 g Raney-Nickel und 15,8 g Magnesiumsulfat (wasserfrei) in 215 ml Dioxan suspendiert und bei 5 bar und 80 °C 2,5 Stunden hydriert. Man kühlt auf 25 °C, saugt das Raney-Nickel und Magnesiumsulfat ab und versetzt mit 17,1 g Chloramidessäure-2-bromylester. Das nach ungefähr 1 Stunde ausgefallene, kristalline 2-Amino-3-(2-bromethoxy)-carbonylamino)-6-(4-fluorbenzylamino)-pyridin-Hydrochlorid wird mit wenig eisgekühltem Isopropanol und mit Ether gewaschen und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.
F. des Hydrochlorids: 216 °C.

55

Ausbeute: 25 g
Analog Beispiel 1 werden aus den entsprechenden Ausgangsstoffen II die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der folgenden Formel hergestellt



6

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Tabelle 1
Menge ethanolisches Ammoniak (ingesamt jeweils 60 ml; Menge Lösungsmittel (Methanol)
jeweils 35 ml).

Beispiel-Nr.	R	n	Ausbau-Z	Ausgangsstoff II	
				F °C (Hydrochlorid)	Mol (als HCl-Basis) F°C
2		1	65,3	210	0,015 (Zers.)
3		1	63,3	186	0,037 (Zers.)
4		1	73,7	201	0,029 (Zers.)
5		1	77,3	221	0,017 (Zers.)
6		2	64,2	237	0,021 (Zers.)
7		2	68,5	254	0,02 (Zers.)

Zers. = Zersetzung

Beispiele für galenische Zubereitungen

55

Kapseln mit 100 mg Wirkstoff

10 kg Verbindung gemäß Beispiel 1 (Hydrochlorid) werden in einer Wirbelschicht-Sprühgranulationsapparatur mit einer Lösung um 0,25 kg Gelatine in 2,25 kg Wasser in bekannter Weise granuliert. Nach Zutischen von 0,80 kg Maisstärke, 0,1 kg Magnesiumstearat und 0,05 kg hochdispersem Siliciumdioxid wird die Mischung in einer Füllmenge von jeweils 112 mg in Hartgelatinkapseln der Größe 3 gefüllt.

5 Eine Kapsel enthält 100 mg Wirksubstanz.

Suppositorien mit 150 mg Wirkstoff

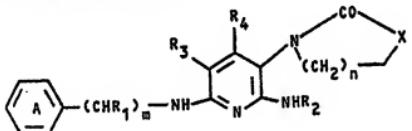
10 1,5 kg Verbindung gemäß Beispiel 1 (Hydrochlorid) werden in 10 kg geschmolzenem Hartfett suspendiert. Nach Homogenisierung wird die Suspension in öblicher Weise in Hohlzellen von 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt.

(*) Hartfett ist ein Gemisch von Mono-, Di- und Tri-glyceriden der gesättigten Fettsäuren von $C_{16}H_{30}O_2$ bis $C_{18}H_{32}O_2$.

15 Ein Suppositorium vom Gewicht 2,05 g enthält 150 mg Wirkstoff.

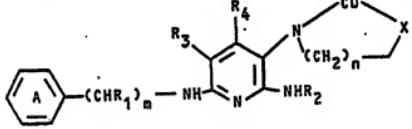
Ansprüche

20 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



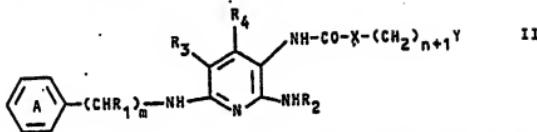
25 30 worin die Reste R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder C_1 - C_8 -Alkyl bedeuten, die Reste R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_2 - C_8 -Alkanoyloxy, Halogen oder C_2 - C_8 -Alkanoyl bedeuten, X Sauerstoff, Schwefel oder die Gruppe -NR₅ darstellt und n Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkanoyl oder Benzoyl ist, und n jeweils die Zahlen 1, 2 oder 3 annehmen können und der Phenylrest A unsubstituiert ist oder durch Halogen, Nitro, C_1 - C_8 -Alkyl, Trifluormethyl, C_2 - C_8 -Cyclosalyl, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_2 - C_8 -Alkanoyloxy, Amino, C_1 - C_8 -Alkylamino, Di- C_1 - C_8 -alkylamino, C_2 - C_8 -Alkanoylamino, CN, Carboxy, C_1 - C_8 -Aloxycarbonyl, Phenyl, C_1 - C_8 -Alkylphenyl oder Trifluormethylphenyl substituiert ist, deren Pyridin-N-oxide und deren physiologisch verträglichen Salze.

35 40 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10100 10105 10110 10115 10120 10125 10130 10135 10140 10145 10150 10155 10160 10165 10170 10175 10180 10185 10190 10195 10200 10205 10210 10215 10220 10225 10230 10235 10240 10245 10250 10255 10260 10265 10270 10275 10280 10285 10290 10295 10300 10305 10310 10315 10320 10325 10330 10335 10340 10345 10350 10355 10360 10365 10370 10375 10380 10385 10390 10395 10400 10405 10410 10415 10420 10425 10430 10435 10440 10445 10450 10455 10460 10465 10470 10475 10480 10485 10490 10495 10500 10505 10510 10515 10520 10525 10530 10535 10540 10545 10550 10555 10560 10565 10570 10575 10580 10585 10590 10595 10600 10605 10610 10615 10620 10625 10630 10635 10640 10645 10650 10655 10660 10665 10670 10675 10680 10685 10690 10695 10700 10705 10710 10715 10720 10725 10730 10735 10740 10745

Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X und n die angegebenen Bedeutungen haben und Y eine durch eine starke anorganische oder organische Säure veresterte Hydroxygruppe bedeutet, unter Abspaltung von HY cyclisiert, gegebenenfalls vorhandene freie Hydroxygruppen und/oder Aminogruppen acyliert, und/oder zum entsprechenden Pyridin-N-oxid oxydiert und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze überführt.

- 3. Verbindungen der Formel I zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.
- 4. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I neben üblichen Träger- und/oder Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen.
- 5. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels,
- dadurch gekennzeichnet,
daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht wird.
- 6. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln.

30

35

40

45

50

55



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 89108369.3		
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSEFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)		
A	DE - A1 - 3 337 593 (DEGUSSA) * Anspruch 1 *	1, 6	C 07 D 401/04 C 07 D 413/04 C 07 D 417/03 A 61 K 31/44		
A	WO - A2 - 87/01 706 (UPJOHN) * Anspruch 28 *	1			
A	EP - A1 - 0 263 213 (UPJOHN) * Preparation A1-A50 *	1			
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 93, Nr. 9, 1. September 1980, Columbus, Ohio, USA VON BEBENBURG, W. et al. "Substituted polyaminopyri- dines." Seite 628, Spalte 2, Zusammen- fassung Nr. 95 098v & Chem.Ztg. 1979, 103(2), 387-99	1, 3-6			
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 98, Nr. 3, 17. Jänner 1983, Colum- bus, Ohio, USA TEMPLE,CAROLL JR. et al. "1,2- Dihydropyrido[3,4-b]pyrazines: structure-activity relation- ships." Seite 16, Spalte 1, Zusammen- fassung Nr. 11 106p & J.Med.Chem. 1988, 26(1), 91-5	1	C 07 D 401/00 C 07 D 413/00 C 07 D 417/00		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentsprüche erstellt.			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl. 4)		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer			
WIEN	07-08-1989	HAMMER			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer von oben genannten Dokumenten A : technologischer Hintergrund G : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze					
E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderem Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument					